

合成紫杉烷类物质的制备方法  
PCT/PTO 12 JUL 2006

## (一) 技术领域:

本发明涉及合成紫杉烷类物质的制备方法。

## (二) 背景技术:

从红豆杉属植物的树皮、枝叶和根中, 除可提取分离得到抗癌药物紫杉醇外, 还可得到三尖杉宁碱、巴卡亭 III、10-去乙酰巴卡亭 III、10-去乙酰紫杉醇、10-去乙酰三尖杉宁碱、7-木糖紫杉醇、7-木糖三尖杉宁碱、7-木糖-10-去乙酰紫杉醇和 7-木糖-10-去乙酰三尖杉宁碱等。这些紫杉烷类物质有些具有一定的抗癌活性, 有些没有抗癌活性, 但可利用它们通过半合成的方法制备具有高抗癌活性的紫杉醇或其它紫杉烷类物质(如多烯紫杉醇)。这方面的研究已有很多, 而且已形成成熟的方法。大体有三个方向: 一是对 7-木糖基紫杉烷类物质的转化, 二是用侧链与紫杉醇母核反应半合成紫杉醇, 三是用不同侧链与紫杉醇母核反应开发出新型的非天然的紫杉烷类物质。Semilh 等曾用酶法使 7-木糖基断裂 J.Nat.Prod., 1984,47,131), 张宏杰在催化剂 LX-97615 下用 HCL 水解 7-木糖紫杉醇(公开号 CN1241565A), 用高碘酸盐氧化裂解 7-木糖基的方法被普遍采用(US5200534A, US5367086A, US5856532A)。侧链与紫杉醇母核的反应更是有大量的专利和论文。在这些研究工作之中, 都不可避免地要解决 10-OH 的酰化与 2', 7-OH 的保护的矛盾。现在普遍采用的是先用保护剂多甲基硅烷、多乙基硅烷、多甲(乙)基氯硅烷、氯乙酸盐(酐)等保护 2', 7-OH, 然后用酰化剂如乙酸酐或氯乙酰对 10-OH 进行酰化, 最后用脱保护剂硫脲等将 2', 7-OH 的保护基脱去。US5200534A 用氯乙酸(盐)作保护剂, 醋酸酐作酰化剂, 硫脲作脱保护剂, 是解决酰化与保护矛盾的典型方法。在上述的方法中, 保护的效果不十分令人满意, 大约会产生 11% 的 2', 7, 10-三乙酰紫杉烷, 这将降低 10-OH 酰化的产物收率, 最终会降低 10-乙酰紫杉烷的收率。虽然 2', 7 位的酯基又可通过弱碱进行水解得到 2', 7-OH 的产物, 但要做到将 7 位的酯完全水解

而不影响 10 位的酯是很难的。此外，在酰化反应时，以往的方法采用的惰性溶剂有氯代烃、乙醚类、分子硅类、分子脂肪酮、叔胺化合物等，其中用得最多、效果最好的是吡啶，但吡啶的臭味实在难闻， $1 \times 10^{-6}$  以下时即有强烈的恶臭，空气中最高允许浓度  $5 \times 10^{-6}$ ，对生产设备的密闭性和生产现场的通风性的要求极高。

全合成紫杉烷类物质已有很多研究成果问世，只是目前尚未正式用于工业生产。全合成紫杉烷类物质的制备过程是由一些化学中间体通过多个步骤反应而合成紫杉醇母核，然后再在 C-13 位引入相关侧链。由于 7-OH 和 10-OH 或 10-OAc 的活性，在上述反应的过程中，也少不了要对 7-OH 进行保护，对 10-OH 进行酰化。以往在保护与酰化方面的作法，与半合成紫杉烷类物质的作法是一样的，因而也存在半合成紫杉烷类物质制备过程中的同样的问题。所以解决保护与酰化的矛盾，对于全合成紫杉烷类物质来说也是必须要深入研究的课题。

15

### （三）发明内容：

本发明的目的在于提供经改进的合成紫杉烷类物质的方法。

本发明的目的是通过下述内容实现的。

本发明的第一方面在于提供一种在合成紫杉烷类物质的过程中改进对 7-OH 保护的合成紫杉烷类物质的制备方法，该方法可使 7-OH 的保护变得简单而可靠，脱保护时无需特定的脱保护剂。

在本发明的合成紫杉烷类物质的方法中，对 7-OH 的保护采用稀土元素化合物。

上述方法中所用的稀土元素化合物包括稀土元素的盐、复盐、碱、氯化稀土、氯氧化稀土，优选氯化稀土，氢氧化稀土，氯氧化稀土，稀土的硫酸盐复盐，更优选氯化稀土与铈盐，特别优选三氯化铈。

本发明的另一方面在于提供一种在合成紫杉烷类物质的过程中改进酰化反应的合成紫杉烷类物质的制备方法。为了改进合成紫杉烷制备方法中的酰化反应，本发明用四氢呋喃作为酰化反应介质。

在上述方法中用四氢呋喃作为酰化反应介质时，优选对四氢

呋喃预先除水。

本发明的再一方面在于提供一种合成紫杉烷类物质的制备方法，该方法包括下述主要步骤：(1)用保护剂对 7-OH 进行保护；

(2)、用酰化剂对紫杉烷类物质中的 OH 进行酰化(3)脱去 7-  
5 位的保护剂而还原成 7-OH；其中在该方法中用四氢呋喃作为酰化反应的介质。

在上述任意一方面所述的合成紫杉烷类物质的制备方法中优选所合成的紫杉烷类物质是紫杉醇。

本发明发现稀土元素化合物对紫杉醇母核中的 7-OH 有高度  
10 选择性，而对 2'-OH 和 10-OH 则几乎不反应。因此，采用稀土元素化合物作保护剂，只保护 7-OH，反应比较简单，而且结合牢固可靠。当其后进行酰化反应时，只在 2'，10-位成酯，不会在 7-位成酯，因而不产生 2'，7，10-三酯基紫杉烷这种副产物。这样一来，首先是提高了主产物的收率，而且为 2'-酯基紫杉烷  
15 的水解带来方便。对 2'-OH、7-OH、10-OH 的研究表明，这三个 -OH 的活性排列顺序为 2'>7>10，酰化成酯后的水解难度为 2'<7<10。倘若形成三乙酰基化合物，则在水解时若要完全水解 7-位的酯，则很容易使 10-位的酯也水解。现在，本发明中无 7-位酯，利用 2'-位酯和 10-位酯的较大的难度差异，可以很方便地通  
20 过控制碱量实现尽可能完全地水解 2'-位酯，又尽可能少地水解 10-位酯，从而提高 10-乙酰紫杉烷这个主产物的收率。

本发明人还发现当用稀土元素化合物对紫杉醇母核中的 7-OH 进行保护后，其后的脱保护十分简单，无需特定的脱保护剂，后续的很多处理工序中的物质就可实现脱保护，如中和用的碱等。

25 本发明人还发现当用稀土元素化合物对紫杉醇母核中的 7-OH 进行保护后，后续的酰化反应很容易进行，即稀土元素化合物对后续的酰化反应有催化促进作用。

在涉及酰化反应的合成紫杉烷类物质的制备方法中，为使酰化反应进行得充分完全，应使反应物呈溶液状态，而且溶剂应是  
30 惰性的。惰性溶剂实际上只起溶媒或介质的作用。虽然已知可用作酰化反应的介质的惰性溶剂很多，但吡啶的效果最好。如前所述使用吡啶，在生产上会带来一定的难度。本发明采用四氢呋喃

作酰化反应的介质，能取得与吡啶同样的效果，而且避免了臭味，解决了对生产现场极高要求的难题。四氢呋喃气味似乙醚，工作场所最高允许浓度  $100\text{mg}/\text{m}^3$ 。

本发明合成紫杉烷类物质的制备方法，既可用于以天然紫杉烷类物质为前体的半合成紫杉烷类物质的制备过程中，也可用于全合成紫杉烷类物质的制备过程中，因为全合成紫杉烷类物质的制备过程中，也必须有对 7-OH 的保护和对其他 OH 的酰化。

半合成紫杉烷类物质的制备过程中，若以 10-去乙酰紫杉烷类物质为原料，其典型方法过程例如：（1）、用保护剂对 7-OH 进行保护；（2）、用酰化剂对 10-OH 进行酰化，同时对 2'-OH 也进行了酰化；（3）、用弱碱对 2'-酯基进行水解，同时脱去 7-位的保护剂而还原成 7-OH。经过这三个步骤，使 10-去乙酰紫杉烷类物质转化成 10-乙酰紫杉烷类物质。三个步骤均在常温下进行，无需考虑加温措施。但第三步水解时，为了控制反应速率，最好采取一定的降温措施，如冰浴，使反应在  $\leq 3^\circ\text{C}$  条件下进行。用上述的稀土元素化合物对 7-OH 进行保护时，为了简化方法，使保护与酰化这二步操作能更好衔接，保护反应用四氢呋喃作介质，即先用四氢呋喃溶解 10-去乙酰紫杉烷类物质，然后加入保护剂进行反应，形成 7-OH 被保护的化合物后，直接往反应器中加入酰化剂如乙酸酐进行酰化反应，生成 2', 10-双乙酰酯紫杉烷类物质。除了乙酸酐外，常用的酰化剂还有氯乙酰等。也可用其它有机酸酐来进行酰化，所得产物为 2', 10-双其它有机酸酯的紫杉烷类物质。其它有机酸酐例如琥珀酸酐、丙酸酐、苯酰氯、碳环苯基丙氨酰、丁酰氯、硝基苯酰、肉桂酰等，无论何种酰化剂，酰化反应的条件是一样的。

酰化反应完成后，可以用与四氢呋喃不相混溶的溶剂萃取出 2', 10-双酰酯紫杉烷。本发明中对上述的萃取用溶剂没有特别的限定，但其中优选二氯甲烷、三氯甲烷。萃取液经浓缩后用惰性有机溶剂溶解，降温至  $\leq 3^\circ\text{C}$ ，加入弱碱的惰性溶液，选择性水解 2'-位酯，同时脱去 7-位的保护剂，使 2'-位和 7-位均还原成羟基。这里，惰性溶剂优选醇类，特别优选甲醇。弱碱有无机和有机两类，优选重碳酸钠、重碳酸钾、二甲胺、二乙胺、苯胺等。

也可用 7-木糖-10-去乙酰紫杉烷类物质作为原料来制备半合成紫杉烷类物质。采取各种有效的办法如酶解、水解、氧化裂解等，使 7-木糖基转化成 7-OH，或者先转化成二醛，再进一步氧化成 7-OH。这个过程与以往文献的报道并无不同。经过上述步骤后，形成了 10-去乙酰紫杉烷类物质，之后，即可用以 10-去乙酰紫杉烷类物质为原料制备半合成紫杉烷类物质的相同方法，来制备半合成紫杉烷类物质。

全合成紫杉烷类物质已有很多研究成果问世，只是目前尚未正式用于工业生产。全合成紫杉烷类物质的制备过程是由一些化学中间体通过多个步骤反应而合成紫杉醇母核，然后再在 C-13 位引入相关侧链。由于 7-OH 和 10-OH 或 10-OAc 的活性，在上述反应的过程中，也少不了要对 7-OH 进行保护，对 10-OH 进行酰化。现在，本发明提供的制备方法可以像应用于半合成紫杉烷类物质制备中一样，完全地应用于全合成紫杉烷类物质的制备中。

无论是半合成还是全合成，在上述的步骤完成后，再用常规的分离、纯化和结晶等手段，即可获得各种所需的紫杉烷类物质。

#### (四) 附图说明

- 图 1 是实施例 1 中的所得产物的红外光谱图。  
图 2 是实施例 2 中的所得产物的红外光谱图。  
图 3 是实施例 3 中的所得产物的红外光谱图。  
图 4 是实施例 4 中的所得产物的红外光谱图。  
图 5 是实施例 5 中的所得产物的红外光谱图。  
图 6 是实施例 6 中的所得产物的红外光谱图。  
图 7-1 是天然三尖杉宁碱的红外光谱图。  
图 7-2 是实施例 7 中本发明所得三尖杉宁碱的红外光谱图。  
图 8 是实施例 8 中的所得产物的红外光谱图。  
图 9 是实施例 9 中的所得产物的红外光谱图。  
图 10 是天然紫杉醇的红外光谱图。

#### (五) 具体实施方案：

下面的实施例可以对本发明作进一步的说明，但本发明内容并不局限于这些实施例。

### 实施例 1

#### 5 从 10-去乙酰紫杉醇制取紫杉醇

取 10-去乙酰紫杉醇 4.5g，加入 100ml 脱水四氢呋喃溶解。搅拌，加入 120mg 三氯化铷，在室温条件下连续搅拌 30min，待三氯化铷完全扩散，往溶液中缓慢滴加 7.0ml 乙酸酐，室温条件下连续搅拌 2 个小时，薄层层析检识 (TLC) 反应进行完全后，  
10 加入 50ml 水稀释。反应混合物中的醋酸以饱和碳酸氢钠水溶液中和完全后，产生的不溶物以 250ml 三氯甲烷萃取，萃取三次后合并三氯甲烷萃取液，减压浓缩至干，得 4.7g 淡黄色 2', 10-二乙酰紫杉烷固体。

取 4.7g 淡黄色 2', 10-二乙酰紫杉烷固体，加入 200ml 甲醇  
15 溶解后置冰水浴中冷却至 3℃ 以下，加入 200ml 温度在 3℃ 以下的 0.4M 二甲胺甲醇溶液，在小于 3℃ 的冰浴条件下，连续搅拌 1.5 小时，薄层层析检识 (TLC) 反应进行完全后，加入 0.2M 盐酸水溶液 400ml，析出的淡黄色絮状晶体以 250ml 三氯甲烷萃取三次，萃取液减压浓缩后进行干燥得 4.6g 含量为 40% 的淡黄色紫  
20 杉醇固体。纯化后，经与天然提取的紫杉醇作红外光谱对照，鉴别证实，所得产物与天然提取的紫杉醇结构一致。

### 实施例 2

#### 从 7-木糖-10-去乙酰紫杉醇制取紫杉醇

##### 1) 7-木糖-10-去乙酰紫杉醇原料的预处理

25 1.2g 7-木糖-10-去乙酰紫杉醇加入 60ml 甲醇/氯仿 (4:1) 溶液中，加入 0.7g 高碘酸钠和 5ml、0.5M 的硫酸，在室温下反应 3 小时。反应混合物加 60ml 的水稀释，用 60ml 氯仿萃取 3 次。有机相萃取物浓缩干燥，得到无色固体 1.2g。

该固体物质 (1.2g) 用 40ml 甲醇溶解，向溶液中加入 4ml 浓度为 50% 的醋酸和 0.5ml 苯肼，混合液在 50℃ 反应 2 小时。加 40ml  
30 的水稀释，用 40ml 氯仿萃取 3 次。有机相萃取物浓缩干燥，得到固体 1.23g。该固体经硅胶层析，层析液浓缩干燥收得 10-去乙

酰紫杉醇 1.1g。

## 2) 紫杉醇的制备

按实施例 1 的方法, 最终可得淡黄色紫杉醇 1.15g。将所得物经过硅胶吸附层析-C-18 反相层析(乙腈-水)-丙酮结晶, 即得  
5 0.376g 含量为 99.6% 的紫杉醇白色结晶物。经与天然提取的紫杉醇作红外光谱对照, 鉴别证实, 所得产物与天然提取的紫杉醇结构一致。另外经  $^1\text{H-NMR}$  和  $^{13}\text{C-NMR}$  的数据确证, 样品编号为 FJ030702-5 的白色结晶的化学结构与天然紫杉醇完全一致。实验数据及分析如下。

### 10 (一) 质谱

#### 1. 高分子辨质谱

(1) 结果: 测定分子量 853.3334

理论分子量 853.3310

测定分子式  $\text{C}_{47}\text{H}_{51}\text{NO}_{14}$

15 理论分子式  $\text{C}_{47}\text{H}_{51}\text{NO}_{14}$

(2) 解析 高分辨质谱测定分子量为 853.3334, 从而确定分子式为  $\text{C}_{47}\text{H}_{51}\text{NO}_{14}$ , 与紫杉醇的分子组成相符, 因此确证样品 FJ030702-5 为紫杉醇。

#### 2. 质谱

20 (1) 测定数据  $m/z$  854, 836, 776, 569, 551, 509, 286 等离子峰。

(2) 解析 采用阳离子 ESI-MS 方法测定样品 FJ030702-5 的质谱, 给出分子离子峰  $m/z$  854 $[\text{M}+\text{H}]^+$  和主要碎片峰  $m/z$  776 $[\text{M}+\text{H}-\text{AcOH}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ,  $m/z$  569 $[\text{M}+\text{H}-\text{ScH}]^+$ ,  $m/z$  551 $[\text{M}+\text{H}-\text{ScH}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ,  $m/z$  509 $[\text{M}+\text{H}-\text{ScH}-\text{AcOH}]^+$ , 286 $[\text{ScH}+\text{H}]^+$ 。与文献  
25 上的数据比较基本一致。

### (二) 综合解析

样品 FJ030702-5 的高分辨质谱测定分子量为 853.3334, 则分子式为  $\text{C}_{47}\text{H}_{51}\text{NO}_{14}$ , 核磁共振氢谱中四个季碳甲基信号 ( $\delta$  1.14, 1.24, 1.68, 1.79) 和  $\delta$  3.79 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ ) 处  $3\alpha\text{-H}$  信号以及由  $\delta$  4.19 和 4.30 组成的 AB 系统二重峰为 C-20 位的二个氢, 再结合碳谱数据表明该化合物为具有四元氧环的紫杉烷类三环二萜。氢谱中  
30

$\delta$  7.01 (d,  $J=8.8$ ) 的信号归属为氮上的氢, 结合质谱碎片分析, 证明化合物有含氮侧链。氢谱中可看到  $10\alpha\text{-H}$ ,  $13\beta\text{-H}$ ,  $3'\text{-H}$ ,  $2\beta\text{-H}$ ,  $5\alpha\text{-H}$ ,  $2'\text{-H}$  和  $7\alpha\text{-H}$  的信号分别在  $\delta$  6.27 (s), 6.23 (t,  $J=9.0$ ), 5.78 (dd,  $J=2.5, 9.0$ ) 5.67 (d,  $J=7.0$ ), 4.94 (d,  $J=9.0$ ), 5 4.79 (d,  $J=2.0$ ), 4.39 (dd,  $J=7.5, 11.0$ ), 说明在这几位上均有杂质取代。碳谱中  $\delta$  79.04 和  $\delta$  81.16 的信号指出有二个含氧季碳, 另外核磁共振谱还出现二个乙酰基, 二个苯甲酰基和一个单取代苯的信号。通过以上光谱分析并与紫杉醇的文献值

(G. N. Chmumy, B. D. Hilton, S. Brobst, S. A. Look, K. M. Witherup and J. A. Brutlen.  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ -NMR assignments for taxol, 7-epi-taxol and cephalomannine. J. Nat. Prod. 1992, 55(4), 414-423)

- 10 比较, 二者基本一致, 因此确证样品 FJ030702-5 的化学结构为紫杉醇。



表1 样品FJ030702-5与紫杉醇文献值的<sup>1</sup>H-NMR化学位移比较 (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

质子	化学位移	耦合常数	文献值
2-H	5.67 d	7.0	5.67 d (7.1)
3-H	3.79 d	6.5	3.79 dd (7.0, 1.0)
5-H	4.49 d	9.0	4.94 dd (9.6, 2.3)
6-Ha	2.54 ddd	7.0, 9.5, 15.0	2.54 ddd (6.7, 9.7, 14.8)
6-Hb	1.88 ddd	2.0, 12.5, 14.6	1.88 ddd (2.3, 11.0, 14.7)
7-H	4.39 dd	7.5, 11.0	4.40 dd (6.7, 10.9)
10-H	6.27 s		6.27 s
13-H	6.23 t	9.0	6.23 tq (9.0, 1.5)
14-Ha	2.35 dd	9.0, 15.5	2.35 dd (9.0, 15.4)
14-Hb	2.28 dd	9.0, 15.5	2.28 ddd (0.6, 9.0, 15.3)
16-CH <sub>3</sub>	1.14 s		1.14 s
17-CH <sub>3</sub>	1.24 s		1.24 s
18-CH <sub>3</sub>	1.79 s		1.79 s
19-CH <sub>3</sub>	1.68 s		1.68 s
20-Ha	4.30 d	8.5	4.30 ddd (0.8, 1.1, 8.4)
20-Hb	4.19 d	8.5	4.19 dd (1.0, 8.5)
2'-H	4.79 d	2.0	4.78 d (2.7)
3'-H	5.78 dd	2.5, 9.0	5.78 dd (2.8, 8.9)
3'-NH	7.00 d	9.0	7.01 d (8.9)
<i>o</i> -OBz	8.13 d	7.5	8.13 dd (1.3, 8.4)
<i>m</i> -OBz	7.38-7.52 m		7.51 m
<i>p</i> -OBz	7.61 t	7.5	7.61 tt (1.4, 7.4)
<i>o</i> -3' Ph	7.38-7.52 m		7.48 m
<i>m</i> -3' Ph	7.38-7.52 m		7.42 m
<i>p</i> -3' Ph	7.35 t	7.5	7.35 tt (1.6, 7.3)
<i>o</i> -NBz	7.74 d	7.5	7.74 dd (1.2, 8.3)
<i>m</i> -NBz	7.38-7.52 m		7.40 m
<i>p</i> -NBz	7.38-7.52 m		7.49 m
4-OAc	2.38 s		2.38 s
10-OAc	2.23 s		2.23 s
1-OH			1.98 brs
7-OH			2.48 brs
2'-OH			3.61 brs

表2 样品FJ030702-5与紫杉醇文献值的<sup>13</sup>C-NMR化学位移比较(CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)

碳原子	DEPT	样品值	文献值	碳原子	DEPT	样品值	文献值
C-1	C	79.04	79.0	C-2'	CH	73.20	73.2
C-2	CH	74.95	74.9	C-3'	CH	55.04	55.0
C-3	CH	45.63	45.6	4-OCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	22.62	22.6
C-4	C	81.16	81.1	10-OCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	20.84	20.8
C-5	CH	84.40	84.4	4-OCOCH <sub>3</sub>	C	170.36	170.4
C-6	CH <sub>2</sub>	35.61	35.6	10-OCOCH <sub>3</sub>	C	171.24	171.2
C-7	CH	72.17	72.2	CO-OBz	C	167.00	167.0
C-8	C	58.62	58.6	<i>q</i> -OBz	C	129.15	129.1
C-9	C	203.61	203.6	<i>o</i> -OBz	CH	130.20	130.2
C-10	CH	75.56	75.5	<i>m</i> -OBz	CH	128.72	128.71
C-11	C	133.19	133.2	<i>p</i> -OBz	CH	133.71	133.7
C-12	C	141.96	142.0	<i>q</i> -3' Ph	C	133.63	133.6
C-13	CH	72.36	72.3	<i>o</i> -3' Ph	CH	127.03	127.03
C-14	CH <sub>2</sub>	35.69	35.7	<i>m</i> -3' Ph	CH	128.69	128.68
C-15	C	43.17	43.2	<i>p</i> -3' Ph	CH	131.96	131.9
C-16	CH <sub>3</sub>	21.80	21.8	CO-NBz	C	167.05	167.02
C-17	CH <sub>3</sub>	26.86	26.6	<i>q</i> -NBz	C	137.98	138.0
C-18	CH <sub>3</sub>	14.83	14.8	<i>o</i> -NBz	CH	127.03	127.04
C-19	CH <sub>3</sub>	9.55	9.5	<i>m</i> -NBz	CH	129.02	129.0
C-20	CH <sub>2</sub>	76.50	76.5	<i>p</i> -NBz	CH	128.34	128.3
C-1'	C	172.70	172.7				

此外, 经与天然提取的紫杉醇作红外光谱对照, 鉴别证实, 所得产物与天然提取的紫杉醇结构一致。

### 5 实施例 3

#### 从 10-去乙酰紫杉醇制取紫杉醇

取 10-去乙酰紫杉醇 4.5g, 加入 100ml 四氢呋喃溶解。搅拌, 加入 150mg 氯化稀土, 在室温条件下连续搅拌 30min, 待氯化稀土完全扩散, 往溶液中缓慢滴加 7.0ml 乙酸酐, 室温条件下连续搅拌 2 个小时, 薄层层析检识 (TLC) 反应进行完全后, 加入 50ml 水稀释。反应混合液中的醋酸以饱和碳酸氢钠水溶液中和完全后, 产生的不溶物以 250ml 三氯甲烷萃取, 萃取三次后合并三氯甲烷萃取液, 减压浓缩至干, 得 4.74g 淡黄色 2', 10-二乙酰紫杉烷固体。

15 取 4.74g 淡黄色 2', 10-二乙酰紫杉烷固体, 加入 200ml 甲醇溶解后置冰水浴中冷却至 3℃ 以下, 加入 200ml 温度在 3℃ 以下

的 0.4M 二甲胺甲醇溶液，在小于 3℃的冰浴条件下，连续搅拌 1.5 小时，薄层层析检识 (TLC) 反应进行完全后，加入 0.2M 盐酸水溶液 400ml，析出的淡黄色絮状晶体以 250ml 三氯甲烷萃取三次，萃取液减压浓缩后进行干燥得 4.65g 含量为 39.1% 的淡黄色紫杉醇固体。纯化后，经与天然提取的紫杉醇作红外光谱对照，鉴别证实，所得产物与天然提取的紫杉醇结构一致。

#### 实施例 4

##### 从 10-去乙酰紫杉醇制取紫杉醇

取 10-去乙酰紫杉醇 4.5g，加入 100ml 四氢呋喃溶解。搅拌，加入 140mg 氢氧化稀土，在室温条件下连续搅拌 30min，待氢氧化稀土完全扩散，往溶液中缓慢滴加 7.0ml 乙酸酐，室温条件下连续搅拌 2 个小时，薄层层析检识 (TLC) 反应进行完全后，加入 50ml 水稀释。反应混合液中的醋酸以饱和碳酸氢钠水溶液中和完全后，产生的不溶物以 250ml 三氯甲烷萃取，萃取三次后合并三氯甲烷萃取液，减压浓缩至干，得 4.75g 淡黄色 2', 10-二乙酰紫杉醇固体。

取 4.75g 淡黄色 2', 10-二乙酰紫杉醇固体，加入 200ml 甲醇溶解后置冰水浴中冷却至 3℃以下，加入 200ml 温度在 3℃以下的 0.4M 二甲胺甲醇溶液，在小于 3℃的冰浴条件下，连续搅拌 1.5 小时，薄层层析检识 (TLC) 反应进行完全后，加入 0.2M 盐酸水溶液 400ml，析出的淡黄色絮状晶体以 250ml 三氯甲烷萃取三次，萃取液减压浓缩后进行干燥得 4.68g 含量为 39.6% 的淡黄色紫杉醇固体。纯化后，经与天然提取的紫杉醇作红外光谱对照，鉴别证实，所得产物与天然提取的紫杉醇结构一致。

#### 实施例 5

##### 从 10-去乙酰紫杉醇制取紫杉醇

取 10-去乙酰紫杉醇 4.5g，加入 100ml 四氢呋喃溶解。搅拌，加入 200mg 稀土硫酸钠复盐，在室温条件下连续搅拌 30min，待稀土硫酸钠复盐完全扩散，往溶液中缓慢滴加 7.0ml 乙酸酐，室温条件下连续搅拌 2 个小时，薄层层析检识 (TLC) 反应进行完全后，加入 50ml 水稀释。反应混合液中的醋酸以饱和碳酸氢钠水溶液中和完全后，产生的不溶物以 250ml 三氯甲烷萃取，萃取

三次后合并三氯甲烷萃取液，减压浓缩至干，得 4.67g 淡黄色 2', 10-二乙酰紫杉烷固体。

取 4.67g 淡黄色 2', 10-二乙酰紫杉烷固体，加入 200ml 甲醇溶解后置冰水浴中冷却至 3℃以下，加入 200ml 温度在 3℃以下的 0.4M 二甲胺甲醇溶液，在小于 3℃的冰浴条件下，连续搅拌 1.5 小时，薄层层析检识 (TLC) 反应进行完全后，加入 0.2M 盐酸水溶液 400ml，析出的淡黄色絮状晶体以 250ml 三氯甲烷萃取三次，萃取液减压浓缩后进行干燥得 4.56g 含量为 39.6% 的淡黄色紫杉醇固体。纯化后，经与天然提取的紫杉醇作红外光谱对照，鉴别证实，所得产物与天然提取的紫杉醇结构一致。

#### 实施例 6

##### 从 10-去乙酰紫杉醇制取紫杉醇

取 10-去乙酰紫杉醇 4.5g，加入 100ml 四氢呋喃溶解。搅拌，加入 200mg 稀土硫酸铵复盐，在室温条件下连续搅拌 30min，待稀土硫酸铵复盐完全扩散，往溶液中缓慢滴加 7.0ml 乙酸酐，室温条件下连续搅拌 2 个小时，薄层层析检识 (TLC) 反应进行完全后，加入 50ml 水稀释。反应混合液中的醋酸以饱和碳酸氢钠水溶液中和完全后，产生的不溶物以 250ml 三氯甲烷萃取，萃取三次后合并三氯甲烷萃取液，减压浓缩至干，得 4.7g 淡黄色 2', 10-二乙酰紫杉烷固体。

取 4.7g 淡黄色 2', 10-二乙酰紫杉烷固体，加入 200ml 甲醇溶解后置冰水浴中冷却至 3℃以下，加入 200ml 温度在 3℃以下的 0.4M 二甲胺甲醇溶液，在小于 3℃的冰浴条件下，连续搅拌 1.5 小时，薄层层析检识 (TLC) 反应进行完全后，加入 0.2M 盐酸水溶液 400ml，析出的淡黄色絮状晶体以 250ml 三氯甲烷萃取三次，萃取液减压浓缩后进行干燥得 4.6g 含量为 38.6% 的淡黄色紫杉醇固体。纯化后，经与天然提取的紫杉醇作红外光谱对照，鉴别证实，所得产物与天然提取的紫杉醇结构一致。

#### 实施例 7

##### 从 10-去乙酰三尖杉宁碱制取三尖杉宁碱

取 10-去乙酰三尖杉宁碱 4.5g，加入 100ml 四氢呋喃溶解。搅拌，加入 120mg 三氯化铈，在室温条件下连续搅拌 30min，待

三氯化铷完全扩散，往溶液中缓慢滴加 7.0ml 乙酸酐，室温条件下连续搅拌 2 个小时，薄层层析检识 (TLC) 反应进行完全后，加入 50ml 水稀释。反应混合液中的醋酸以饱和碳酸氢钠水溶液中和完全后，产生的不溶物以 250ml 三氯甲烷萃取，萃取三次后合并三氯甲烷萃取液，减压浓缩至干，得 4.71g 淡黄色 2', 10-二乙酰三尖杉宁碱类似物固体。

取 4.71g 淡黄色 2', 10-二乙酰三尖杉宁碱类似物固体，加入 200ml 甲醇溶解后置冰水浴中冷却至 3℃ 以下，加入 200ml 温度在 3℃ 以下的 0.4M 二甲胺甲醇溶液，在小于 3℃ 的冰浴条件下，连续搅拌 1.5 小时，薄层层析检识 (TLC) 反应进行完全后，加入 0.2M 盐酸水溶液 400ml，析出的淡黄色絮状晶体以 250ml 三氯甲烷萃取三次，萃取液减压浓缩后进行干燥得 4.63g 淡黄色三尖杉宁碱固体。将所得物经过硅胶吸附层析-C-18 反相层析 (乙腈-水)-丙酮结晶，即得 3.24g 含量为 97.7% 的三尖杉宁碱白色结晶物。经与天然提取的三尖杉宁碱作红外光谱对照，鉴别证实，所得产物与天然提取的三尖杉宁碱结构一致。

#### 实施例 8

##### 从 10-去乙酰紫杉醇制取紫杉醇

取含量为 45% 的 10-去乙酰紫杉醇 5.0g，加入 20ml 吡啶溶解，搅拌，加入 150mg 三氯化铷，在室温条件下连续搅拌 30min，待三氯化铷完全扩散，往溶液中缓慢滴加 8.0ml 乙酸酐，室温条件下连续搅拌 2 小时，薄层层析检识 (TLC) 反应进行完全后，加入水稀释，沉淀物减压过滤、干燥，得 5.1g 淡黄色 2', 10-二乙酰紫杉烷固体。

取 5.1g 淡黄色 2', 10-二乙酰紫杉烷固体，加入 200ml 甲醇溶解后置冰水浴中冷却至 3℃ 以下，加入 200ml 温度在 3℃ 以下的 0.4M 二甲胺甲醇溶液，在小于 3℃ 的冰浴条件下，连续搅拌 1.5 小时，薄层层析检识 (TLC) 反应进行完全后，加入 0.2M 盐酸水溶液 400ml，析出的淡黄色絮状晶体以 250ml 三氯甲烷萃取三次，萃取液减压浓缩后进行干燥得含量为 41.6% 的淡黄色紫杉醇固体 4.5g。纯化后，经与天然提取的紫杉醇作红外光谱对照，鉴别证实，所得产物与天然提取的紫杉醇结构一致。

## 实施例 9

## 从 10-去乙酰紫杉醇制备紫杉醇

5.0g 含量为 82.6% 的 10-去乙酰基紫杉醇以 100ml 四氢呋喃溶解，加入 5.0g 氯乙酰胺，加热至 100℃，搅拌反应 3 小时，加水稀释，减压过滤后所得的固体物质经 100g 的硅胶柱层析，以二氯甲烷/乙酸乙酯（7:3）洗脱，有效部分减压浓缩，干燥后获得的固体物质用丙酮/石油醚进行重结晶，得到产物 5.0g。该物质再以 100ml 四氢呋喃溶解，加入 20ml 乙酸酐，加热至 100℃反应 3 小时。

10 以上反应得到的产物以 100ml 甲醇溶解，加入 2.0g 硫脲和 1.0g 重碳酸钠，混合液在室温下搅拌，反应 1 小时后加水稀释，所得沉淀物经过滤，得到的固体经丙酮/轻油重结晶，获得含量为 98.6% 紫杉醇 3.3g。经与天然提取的紫杉醇作红外光谱对照，鉴别证实，所得产物与天然提取的紫杉醇结构一致。

15

对比例 1（按 US5,200,534A 中制备方法 1 所述方法）

## 从 10-去乙酰紫杉醇制备紫杉醇

0.5g 10-去乙酰基紫杉醇以 2ml 吡啶溶解，加入 0.5g 氯乙酰胺在室温下反应 1 小时，加水稀释，减压过滤后所得的固体物质经 20 10g 的硅胶柱层析，以三氯甲烷/丙酮（2-5%）洗脱，有效部分减压浓缩，干燥后获得的固体物质用丙酮/正己烷进行重结晶，得到产物 0.5g。该物质再以 1ml 吡啶溶解，加入 2ml 乙酸酐，加热至 100℃反应 30min。

25 以上反应得到的 0.2g 产物以 10ml 甲醇溶解，加入 0.2g 硫脲和 0.1g 重碳酸钠，混合液在室温下搅拌，反应 1 小时后加水稀释，所得沉淀物经过滤，得到的固体经丙酮/轻油重结晶，获得紫杉醇 0.3g。

对比例 2（按 US5,200,534A 中实施例 5 所述方法）

## 从 7-木糖-10-去乙酰紫杉醇制备紫杉醇

30 1g 7-木糖-10-去乙酰紫杉醇溶解于 50ml 甲醇/氯仿（4:1）溶液中，加入 0.6g 的高碘酸钠和 1N 的硫酸 4ml，在室温条件下连续振荡反应 3 小时。反应混合物加 50ml 的水稀释，用 50ml 氯仿

萃取 2 次，有机相萃取物经浓缩干燥，得到白色的固体 1.0g。

该固体物质溶于 1ml 吡啶中，加入 5ml 乙酸酐，加热，在温度 100℃ 反应 30min 后冷却，加入 50ml 水稀释，抽滤得到固体 1.0g。该物质以 20ml 甲醇溶解，加入 3.0ml 醋酸和 0.5ml 苯肼，  
5 将混合物加热到 50~60℃，反应 3 小时左右冷却，反应混合产物以 20ml 水稀释，再以 20ml 三氯甲烷萃取 2 次，有机相萃取液经减压浓缩，干燥，所得的固体物质经 C-8 反相柱层析，以 25%、30%、35%、40%、45% 和 50% 的乙腈/水梯度洗脱。减压浓缩有效部分，先洗脱部分得到紫杉醇 0.1g；后洗脱部分得到含 2'-乙酰基紫杉醇的固体 0.5g，经乙腈/轻油重结晶后得到 0.4g 白色固体物质。  
10

对比例 3（按 US5,200,534A 中制备方法 2 所述方法）

从 2'-乙酰基紫杉醇制备紫杉醇

0.2g 2'-乙酰基紫杉醇固体以 10ml 甲醇溶解，加入 0.2% 二甲胺溶液进行反应，用 TLC 检视水解反应完全后，将反应混合液  
15 减压浓缩，干燥，得到的固体物质经丙酮/轻油重结晶，得到 0.12g 白色紫杉醇固体。

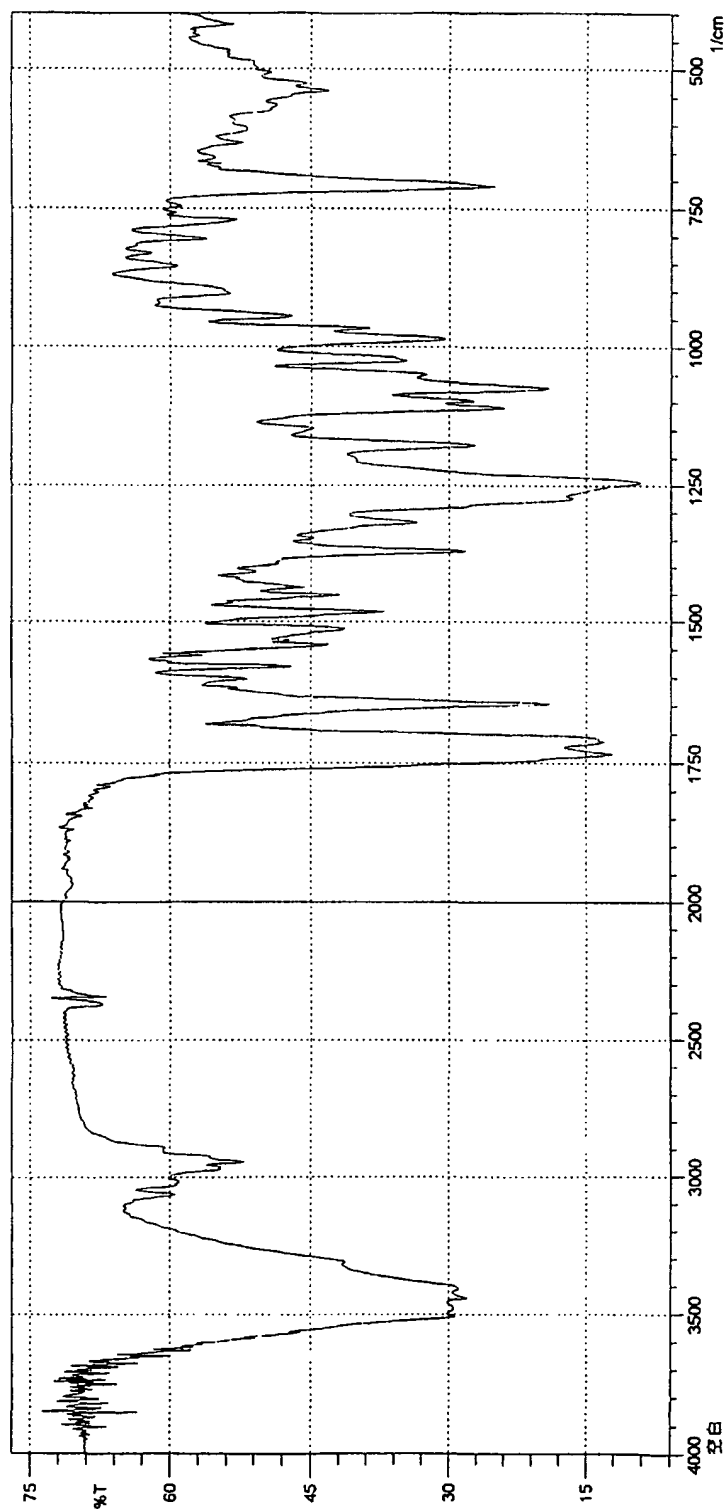
### 本发明与现有技术的对比结果

	起始原料	产出物	产率	保护剂	脱保护剂	酰化介质
实施例 1	10-去乙酰紫杉醇 4.5g × 45%	紫杉醇 4.6g × 40%	90.9%	三氯化铈	无	脱水四氢呋喃
实施例 2	7-木糖-10-去乙酰紫杉醇 1.2g	紫杉醇 0.376 × 99.6%	31.2%	三氯化铈	无	脱水四氢呋喃
实施例 3	10-去乙酰紫杉醇 4.5g × 45%	紫杉醇 4.65g × 39.1%	89.8%	氯化稀土	无	四氢呋喃
实施例 4	10-去乙酰紫杉醇 4.5g × 45%	紫杉醇 4.68g × 39.6%	91.5%	氢氧化稀土	无	四氢呋喃
实施例 5	10-去乙酰紫杉醇 4.5g × 45%	紫杉醇 4.56g × 39.6%	89.2%	稀土硫酸钠复盐	无	四氢呋喃
实施例 6	10-去乙酰紫杉醇 4.5g × 45%	紫杉醇 4.6g × 38.6%	87.7%	稀土硫酸铵复盐	无	四氢呋喃
实施例 7	10-去乙酰三尖杉宁碱 4.5 g × 86.4%	三尖杉宁碱 3.24g × 97.7%	81.4%	三氯化铈	无	四氢呋喃
实施例 8	10-去乙酰紫杉醇 5.0g × 45%	紫杉醇 4.5g × 41.6%	83.2%	三氯化铈	无	吡啶
实施例 9	10-去乙酰紫杉醇 5.0g × 82.6%	紫杉醇 3.3g × 98.6%	78.8%	氯乙酰胺	硫脲	四氢呋喃
对比例 1	10-去乙酰紫杉醇 0.5g	紫杉醇 0.3g	60.0%	氯乙酰胺	硫脲	吡啶
对比例 2	7-木糖-10-去乙酰紫杉醇 1g	2'-乙酰紫杉醇 0.4g 紫杉醇 0.1 g	综合计算为 34.0%	_____	_____	吡啶
对比例 3	2'-乙酰紫杉醇 0.2g	紫杉醇 0.12g		_____	_____	吡啶



## 权 利 要 求

1. 合成紫杉烷类物质的制备方法，该方法包括下述主要步骤：  
(1) 用保护剂对 7-OH 进行保护；(2) 用酰化剂对紫杉烷类物  
5 质中的-OH 进行酰化(3) 脱去 7-位的保护剂而还原成 7-OH；其  
特征在于，所述的保护剂为稀土元素化合物。
2. 如权利要求 1 所述的合成紫杉烷类物质的制备方法，其特  
征在于所述作为保护剂的稀土元素化合物选自：稀土元素的盐、  
复盐、碱、氯化稀土、氟氧化稀土。
- 10 3. 如权利要求 1 所述的合成紫杉烷类物质的制备方法，其特  
征在于所述作为保护剂的稀土元素化合物选自：氯化稀土，氢氧  
化稀土，氟氧化稀土，稀土的硫酸盐复盐。
4. 如权利要求 1 所述的合成紫杉烷类物质的制备方法，其特  
征在于所述作为保护剂的稀土元素化合物为氯化稀土。
- 15 5. 如权利要求 1 所述的合成紫杉烷类物质的制备方法，其特  
征在于所述作为保护剂的稀土元素化合物为铈盐。
6. 如权利要求 1 所述的合成紫杉烷类物质的制备方法，其特  
征在于所述作为保护剂的稀土元素化合物为三氯化铈。
7. 如权利要求 1-6 中任意一项所述的合成紫杉烷类物质的制  
20 备方法，其特征在于，所述的合成紫杉烷类物质是紫杉醇。
8. 合成紫杉烷类物质的制备方法，该方法包括用酰化剂对  
紫杉烷类物质中的-OH 进行酰化的步骤，其特征在于，在该方法  
中用四氢呋喃作为酰化反应的介质。
9. 如权利要求 1-7 中任意一项所述的合成紫杉烷类物质的制  
25 备方法，其特征在于，在该方法中用四氢呋喃作为酰化反应的介  
质。
10. 如权利要求 8-9 中任意一项所述的合成紫杉烷类物质的  
制备方法，其特征在于所述的四氢呋喃需预先除水。

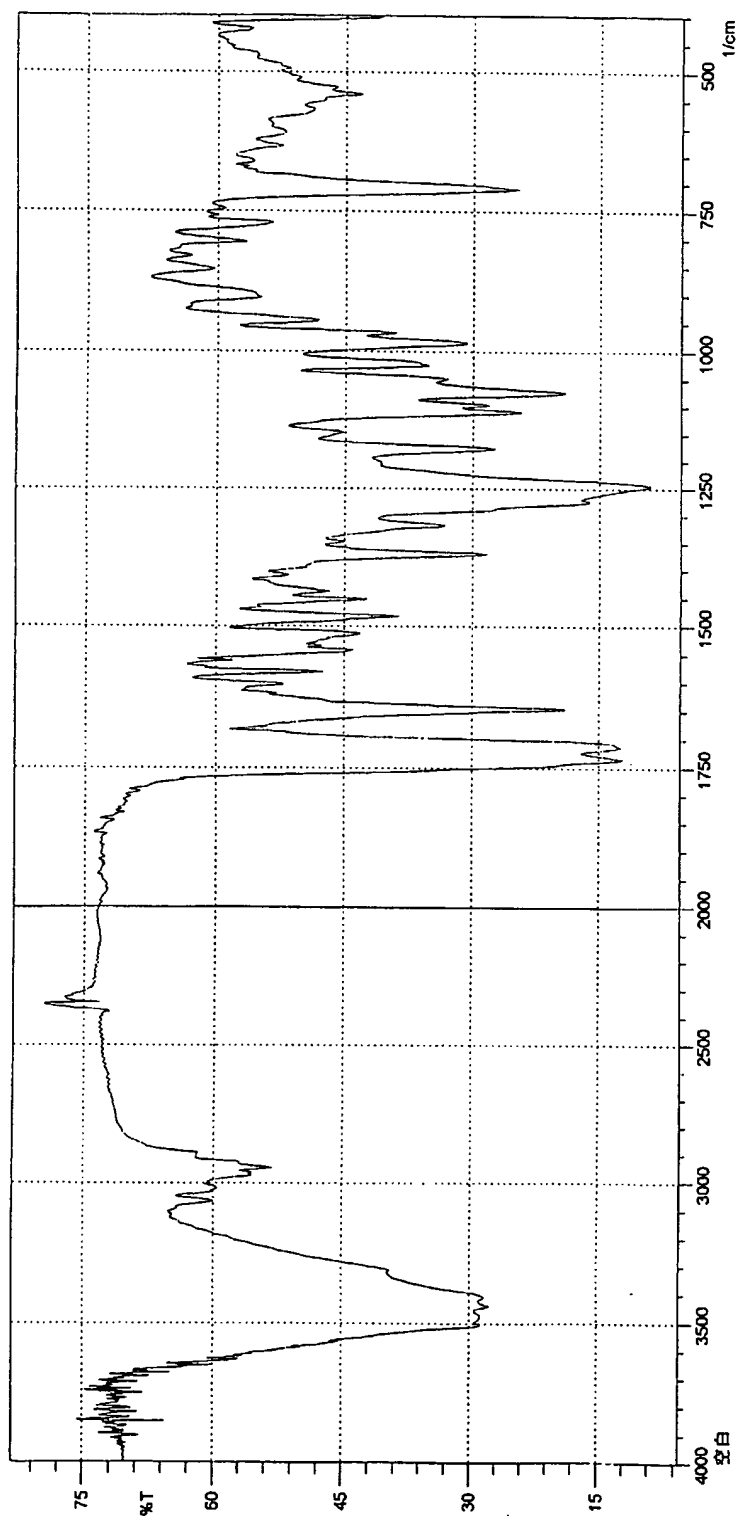


名称: 合成紫杉醇  
编号: HC20030501  
High: 4000 [1/cm]  
Min: 399.26

日期/时间: 2003-05-20 15:56:50  
检测器: 标准  
分辨率: 4 [1/cm]  
数据点: 1868  
Max: 4000.36

增益: auto  
数据点: 1868  
Speed Std: 2.8  
No. of scans: 20

图 1



名称: 合成紫杉醇  
编号: HC20030502

High: 4000 [1/cm]  
Min: 399.26

日期/时间: 2003-05-20 16:32:04

检测器: 标准

分辨率: 4 [1/cm]

数据点: 1868

Max: 4000.36

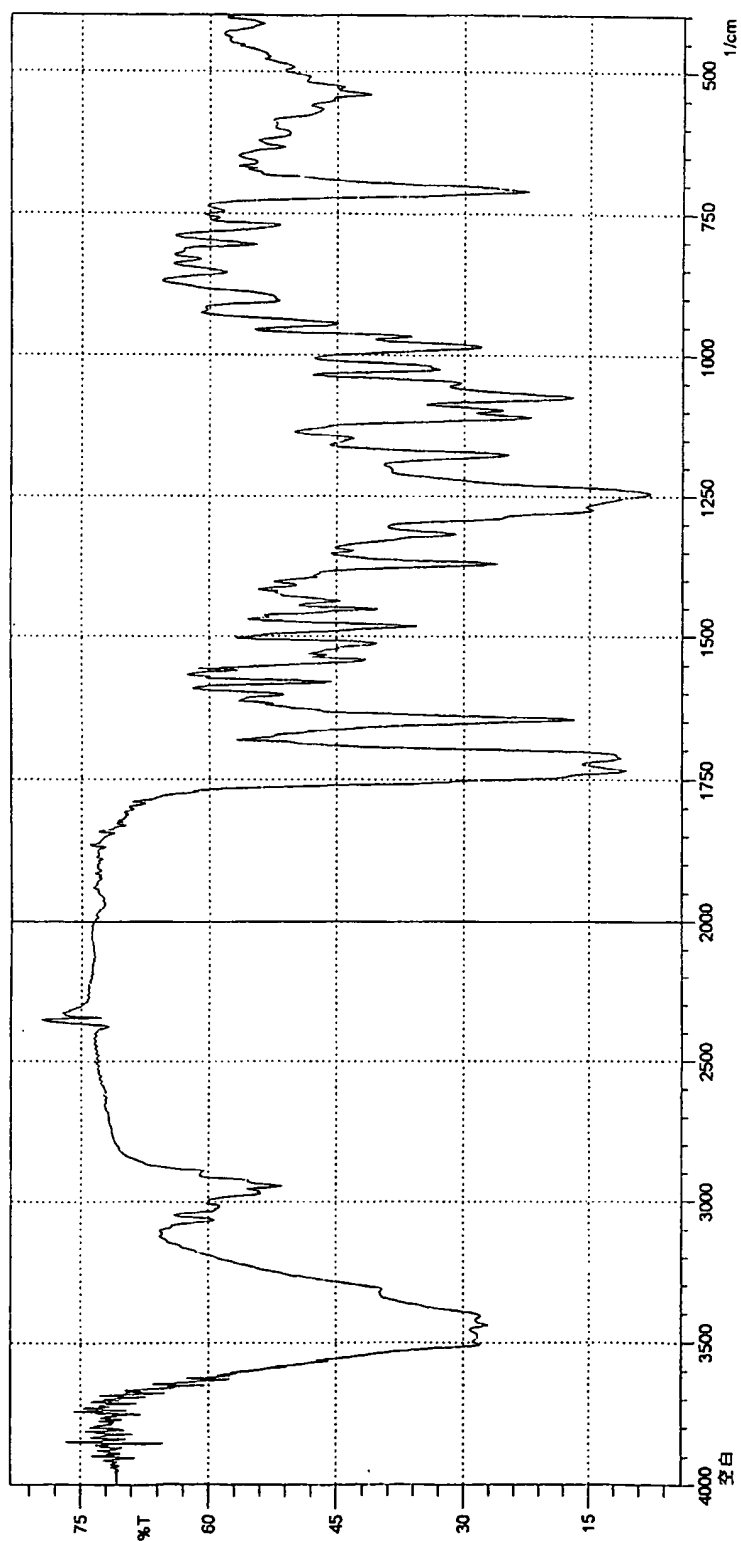
增益: auto

数据点: 1868

Speed Std: 2.8

No. of scans: 20

图 2

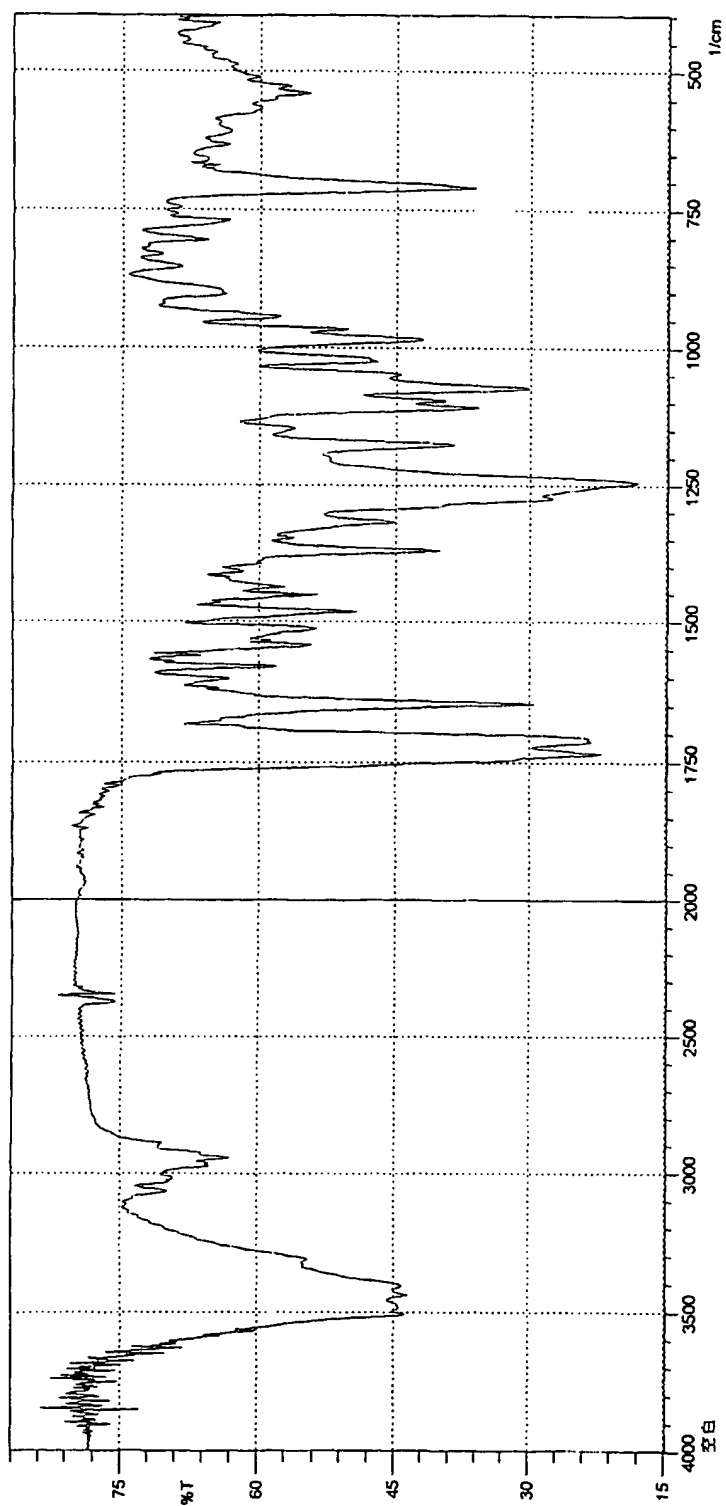


名称: 合成紫杉醇  
编号: HC20030503  
High: 4000 [1/cm]  
Min: 399.26

日期/时间: 2003-05-20 16:41:06  
检测器: 标准  
分辨率: 4 [1/cm]  
数据点: 1868  
Max: 4000.36

增益: auto  
数据点: 1868  
Speed Std: 2.8  
No. of scans: 20

图 3



名称: 合成紫杉醇  
编号: HC20030504

High: 4000 [1/cm]  
Min: 399.26

日期/时间: 2003-05-20 16:52:39

检测器: 标准

分辨率: 4 [1/cm]

数据点: 1868

Max: 4000.36

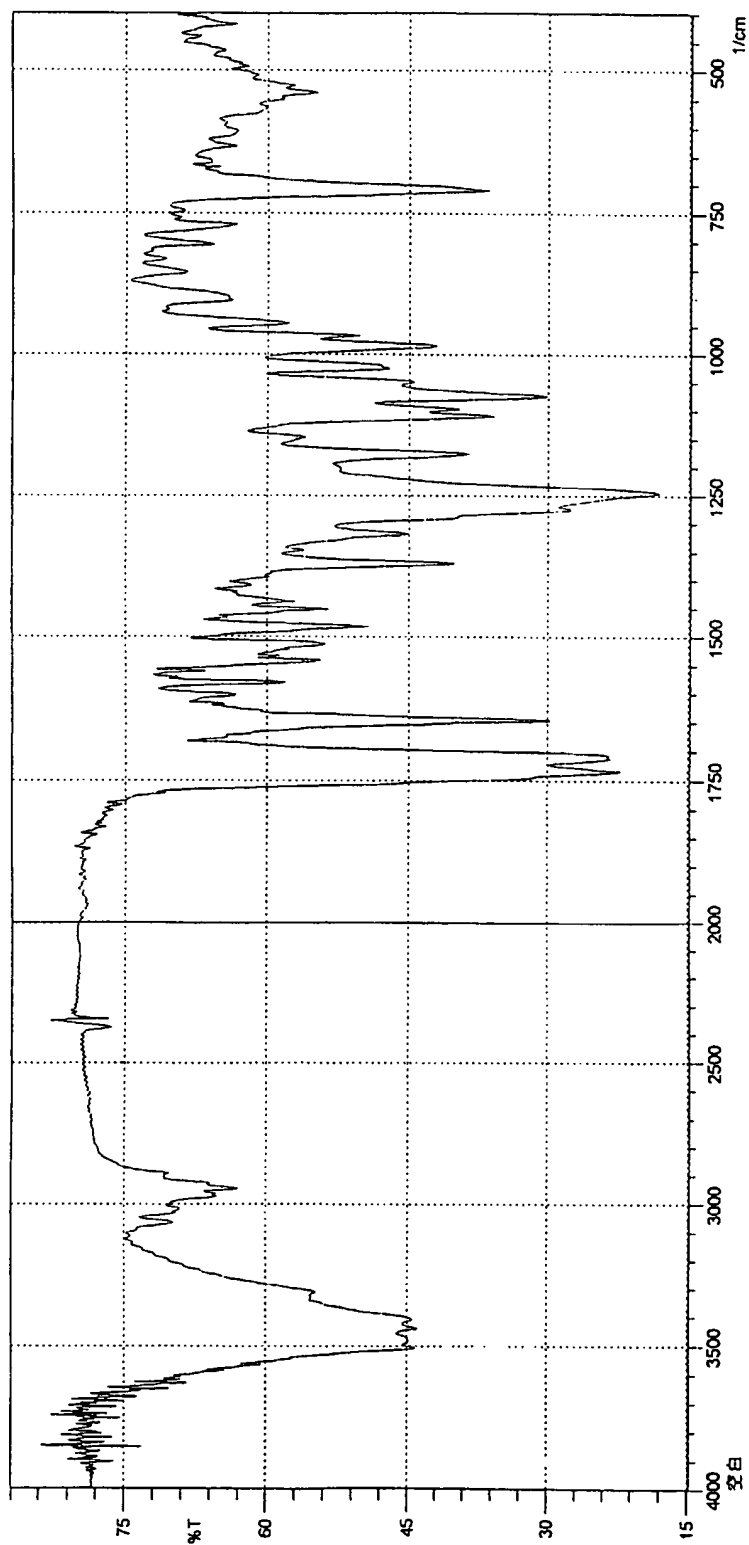
增益: auto

数据点: 1868

Speed Std: 2.8

No. of scans: 20

图 4

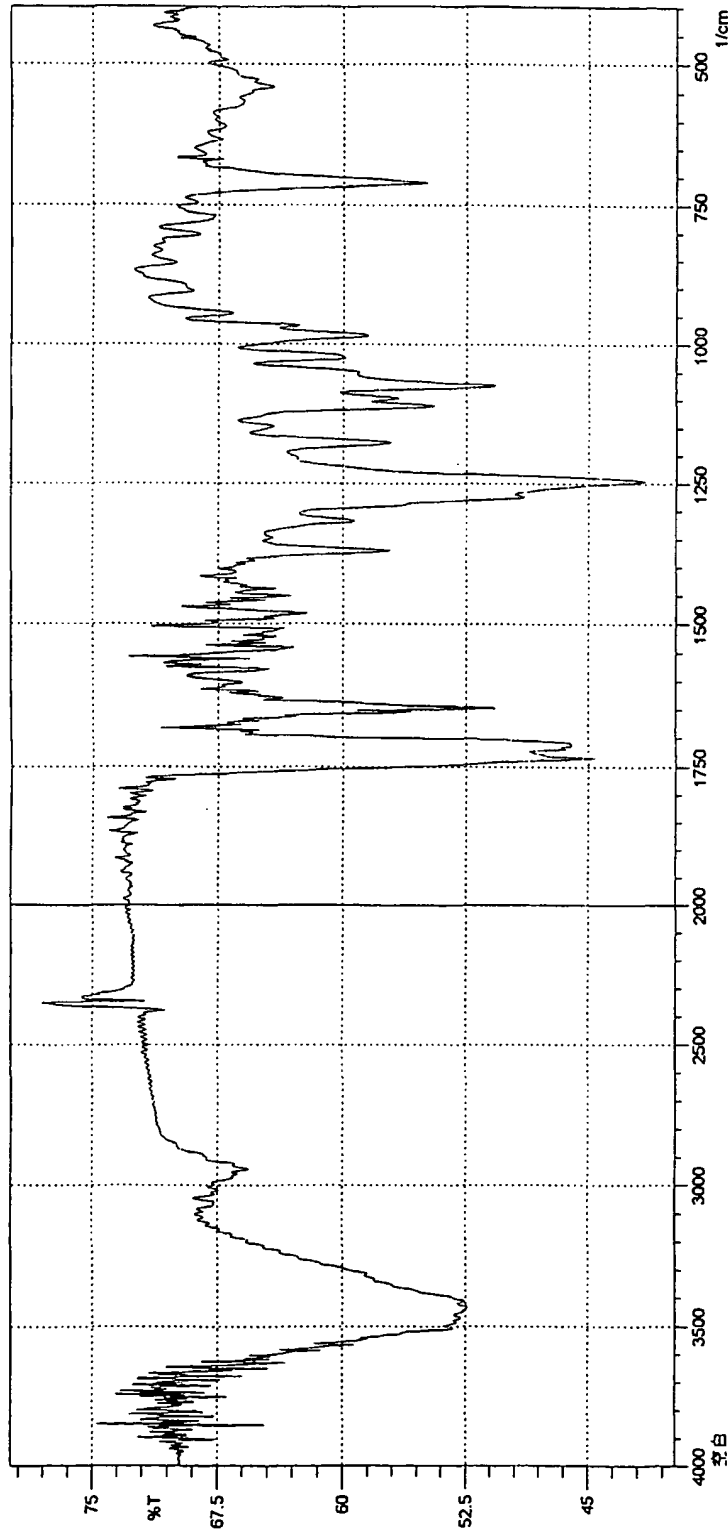


名称: 合成紫杉醇  
编号: HC20030505  
High: 4000 [1/cm]  
Min: 399.26

日期/时间: 2003-05-20 16:54:54  
检测器: 标准  
分辨率: 4 [1/cm]  
数据点: 1868  
Max: 4000.36

增益: auto  
数据点: 1868  
Speed Std: 2.8  
No. of scans: 20

图 5



名称: 合成紫杉醇  
 编号: HC20030506  
 High: 4000 [1/cm]  
 Min: 399.26

日期/时间: 2003-05-20 17:00:15  
 检测器: 标准  
 分辨率: 4 [1/cm]  
 数据点: 1868  
 Max: 4000.36

增益: auto  
 数据点: 1868  
 Speed Std: 2.8  
 No. of scans: 20

图 6

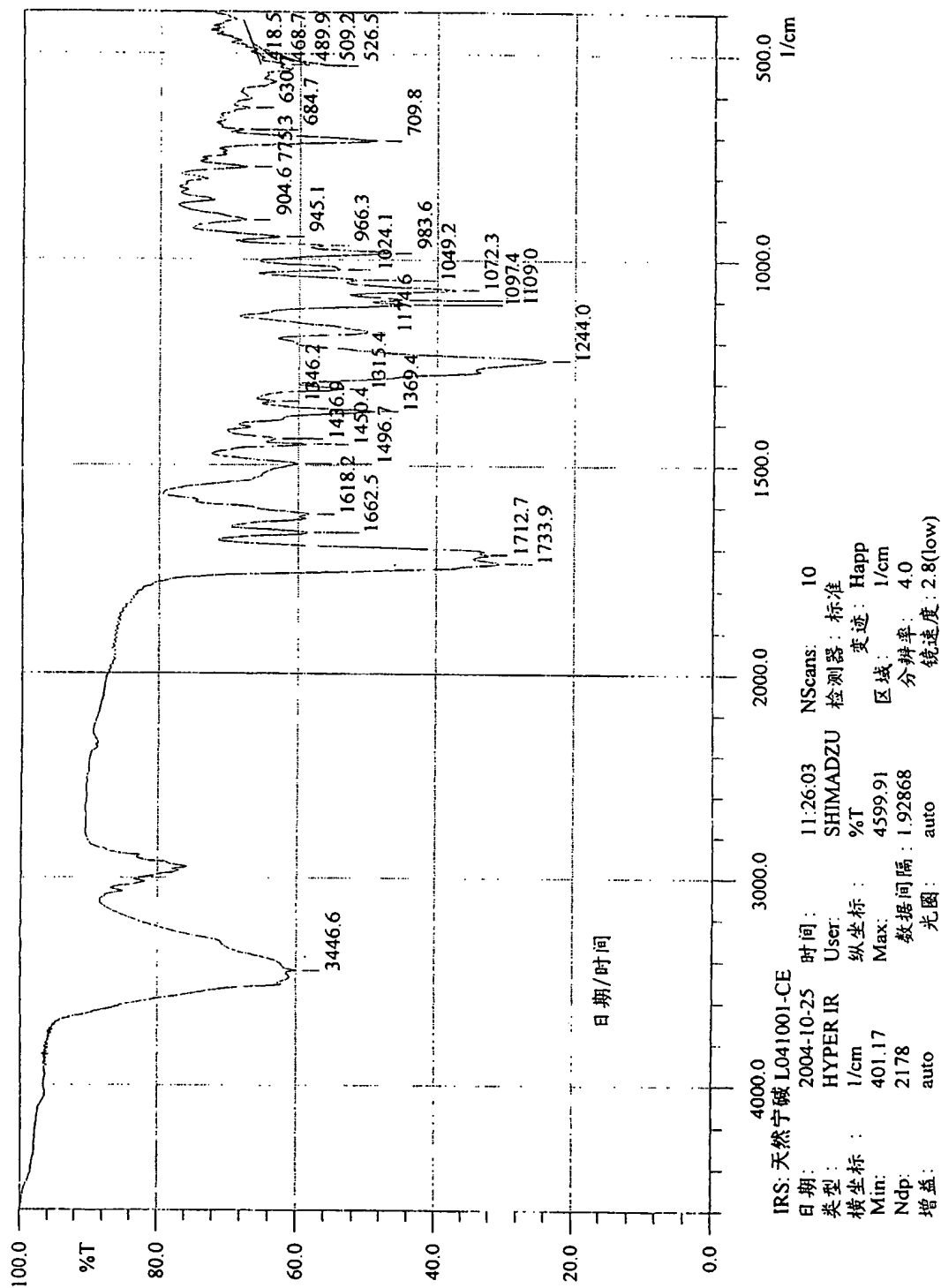


图 7-1



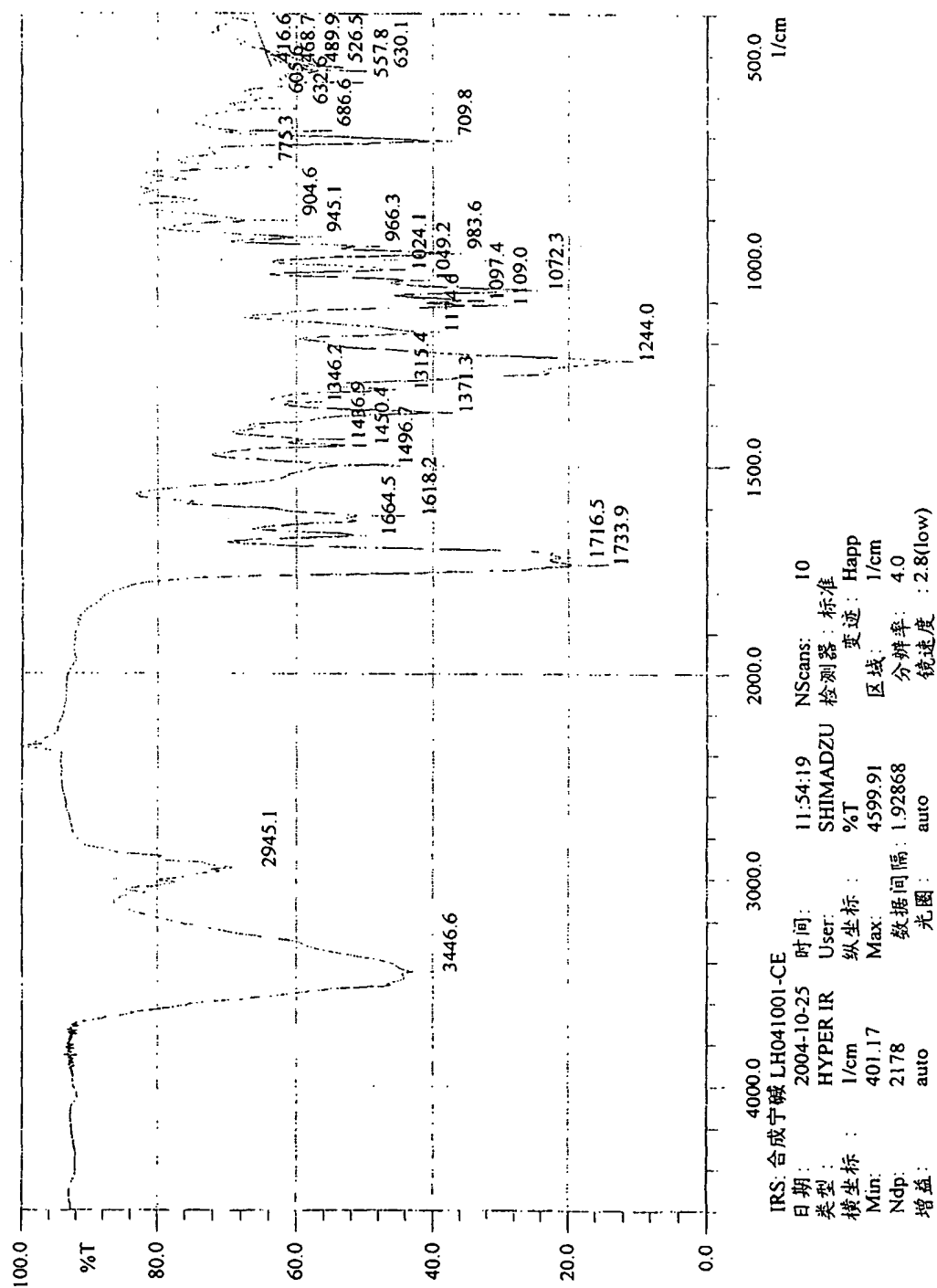
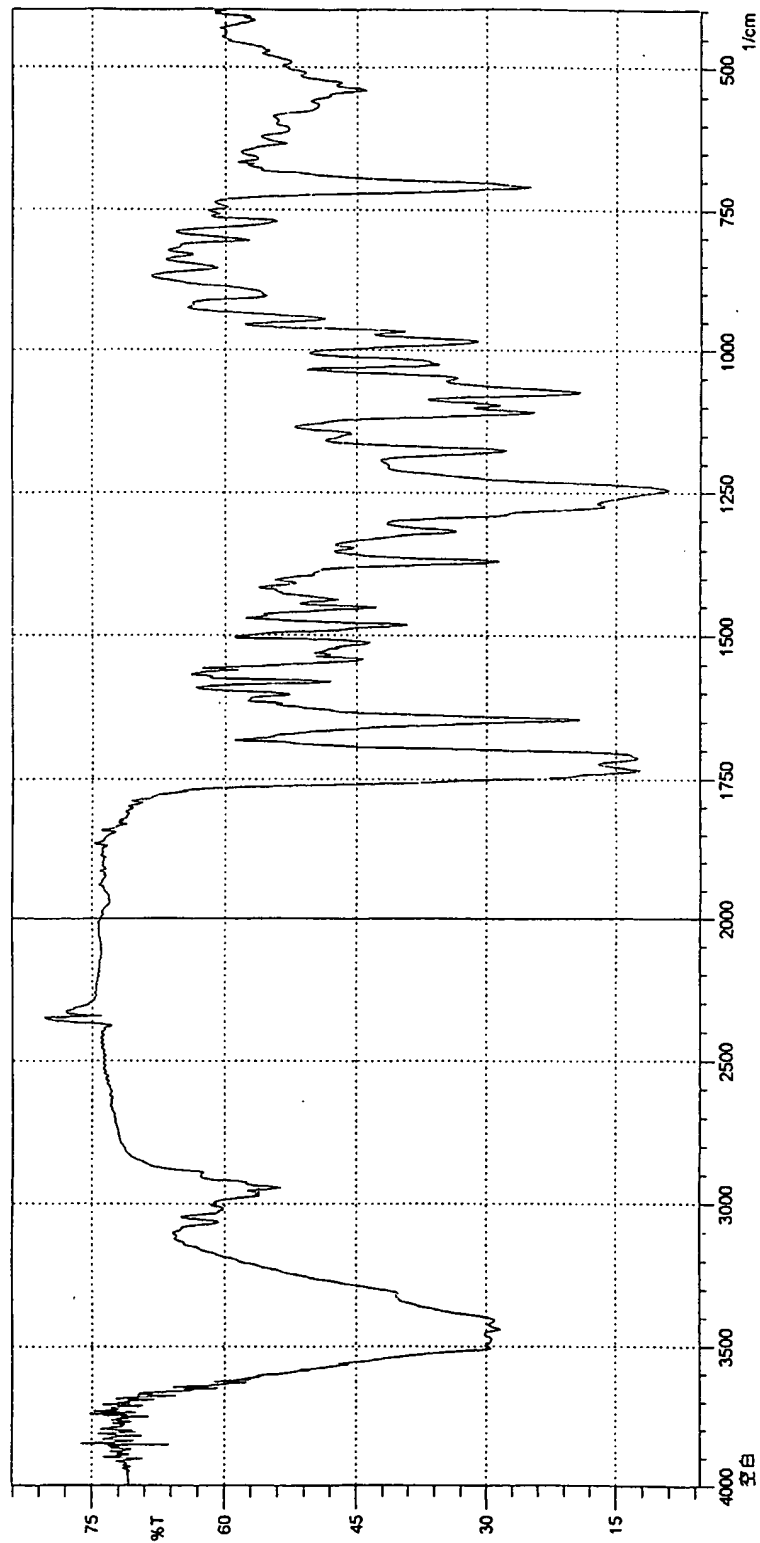


图 7-2

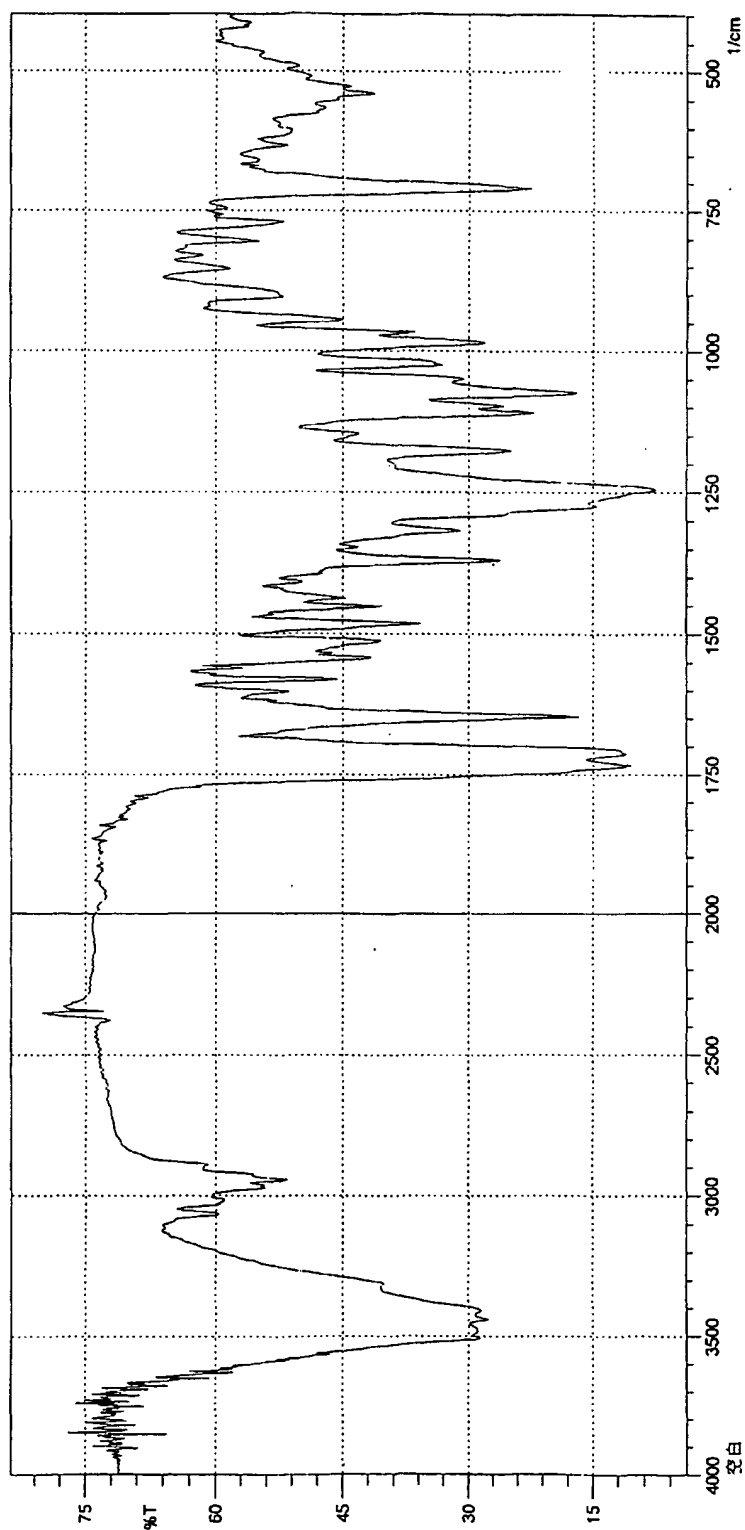


名称: 合成紫杉醇  
编号: HC20030508  
High: 4000 [1/cm]  
Min: 399.26

日期/时间: 2003-05-20 17:08:22  
检测器: 标准  
分辨率: 4 [1/cm]  
数据点: 1868  
Max: 4000.36

增益: auto  
数据点: 1868  
Speed Std: 2.8  
No. of scans: 20

图 8



名称: 合成紫杉醇  
编号: HC20030509

High: 4000 [1/cm]  
Min: 399.26

日期/时间: 2003-05-20 17:15:27

检测器: 标准

分辨率: 4 [1/cm]

数据点: 1868

Max: 4000.36

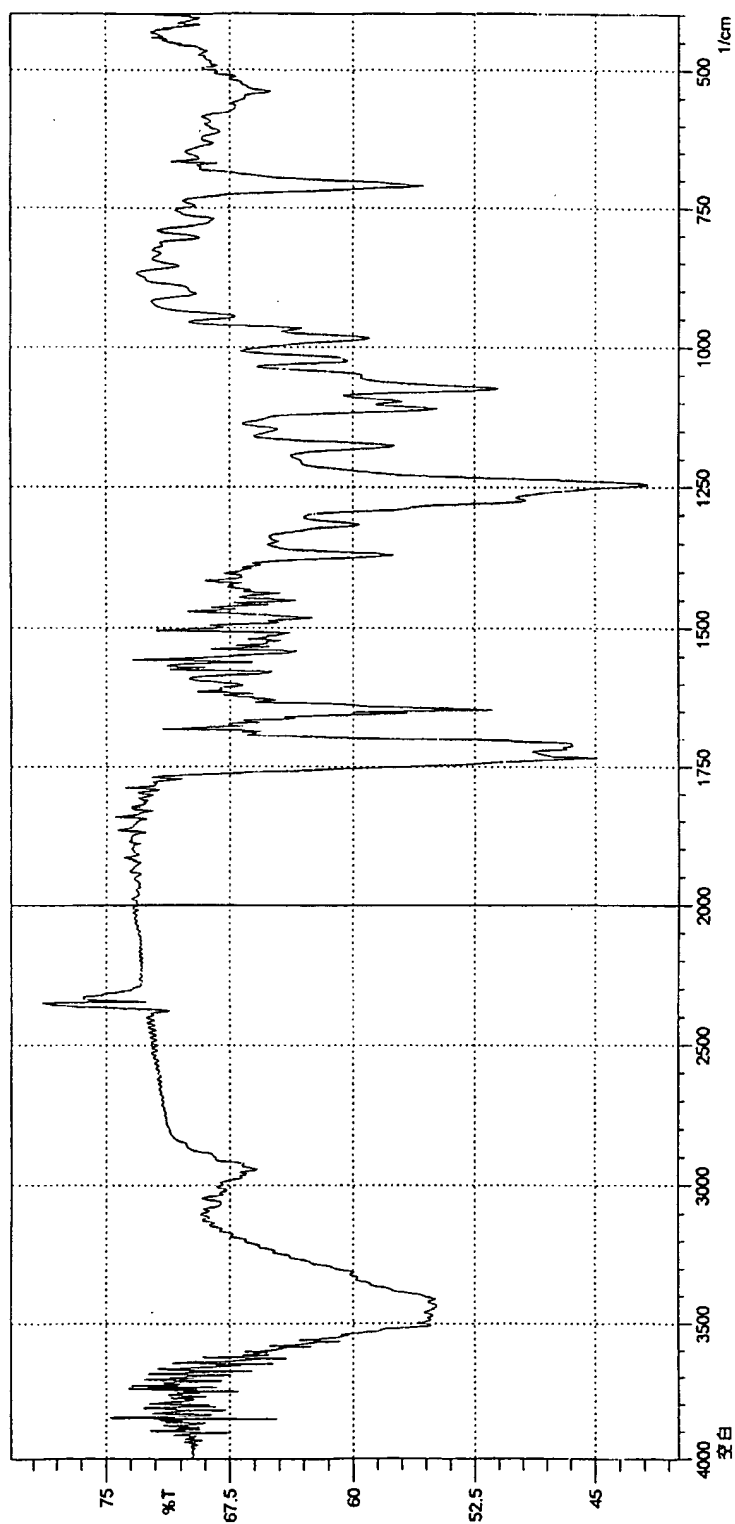
增益: auto

数据点: 1868

Speed Std: 2.8

No. of scans: 20

图 9



名称: 天然紫杉醇  
编号: 1534-200001  
From: 中国药品生物制品检定所  
High: 4000 [1/cm]  
Min: 399.26

日期/时间: 2003-05-21 11:11:20  
检测器: 标准  
分辨率: 4 [1/cm]  
数据点: 1868  
Max: 4000.36  
增益: auto  
数据点: 1868  
Speed Std: 2.8  
No. of scans: 20

图 10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2005/000068

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D305/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC C07D305

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRS, EPODOC, WPI, PAJ, CNKI

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US5874595A (Pharmachemie B.V.), 23.Feb.1999 (23.02.1999), whole document	1-10
A	US6225463B1 (Pharmachemie B.V.), 01.May.2001 (01.05.2001), whole document	1-10
A	US5412092A (Bristol-Myers Squibb Company), 02.May.1995 (02.05.1995), whole document	1-10
A	US5856532A (Council of Science & Industrial Research), 05.Jan.1999 (05.01.1999), whole document	1-10
A	US200534A (University of Florida), 06.April.1993 (06.04.1993), whole document	1-10
A	US367086A (University of Florida), 22.Nov.1994 (22.11.1994), whole document	1-10
A	CN1241565A (Kunming Insitute of Botanic Chemistry, Chinese Academy of Science), 19.Jan.2000 (19.01.2000), whole document	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
05. April.2005 (05.04.2005)

Date of mailing of the international search report

19 · MAY 2005 (19 · 05 · 2005)

Name and mailing address of the ISA/CN  
The State Intellectual Property Office, the P.R.China  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China  
100088  
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Telephone No. 86-10-62083625



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2005/000068

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Natural Product Research and Development, Vol. 13, No. 3, March, 2001, Chen Qiaohong, et al, "Total Synthesis of Taxol Developed by Holton" , page 88-95	1-10
A	HECHENG HUAXUE, Vol. 6, No.3, June, 1998, Huang Huamin, "Total Synthesis of Taxol" , page 238-247	1-10
A	Progress in Chemistry, Vol. 9, No.1, March, 1997, Shen zhengwu, et al, "Advances in Taxol Research" , page 1-13	1-10

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2005/000068

US5874595A	23.02.1999	ES2210451T3	01.07.2004
		EP0875508A1	04.11.1998
		JP10298171A	10.11.1998
		CA2205745A	02.11.1998
		EP0875508B1	22.10.2003
		DE69725700E	27.11.2003
US6225463B1	01.05.2001	EP0933360A1	04.08.1999
		CA2256865A1	22.06.1999
		JP11263772A	28.09.1999
US5412092A	02.05.1995	FI106020B1	15.11.2000
		AU6061194A	27.10.1994
		EP0627418A1	07.12.1994
		NO9401397A	24.10.1994
		CA2120221A	24.10.1994
		FI9401894A	24.10.1994
		CZ9400966A3	15.12.1994
		ZA9402069A	28.12.1994
		JP7002763A	06.01.1995
		NZ260322A	26.09.1995
		HU69373A	28.09.1995
		TW279856A	01.07.1996
		NO180444B	13.01.1997
		CN1097415A	18.11.1995
		AU677986B	15.05.1997
		IL109356A	04.01.1998
		SG55712A1	18.01.1999
		HU216634B	28.07.1999
		US6008347A	28.12.1999
		RU2132844C1	10.07.1999
		MX190339B	13.11.1998
US5856532A	05.01.1999	JP10168074A	23.06.1998
		EP0905130A1	31.03.1999
		EP0905130B1	06.03.2002
		DE69710887E	11.04.2002
US5200534A	06.04.1993	WO9318018A1	16.09.1993
		AU3802093A	05.10.1993
US5367086A	22.11.1994	NONE	NONE
CN1241565A	19.01.2000	NONE	NONE

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2005/000068

A. 主题的分类		
C07D305/14		
按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC C07D305		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CPRS, EPODOC, WPI, PAJ, CNKI		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	US5874595A (Pharmachemie B.V.), 23.2 月.1999 (23.02.1999), 全文	1-10
A	US6225463B1 (Pharmachemie B.V.), 01.5 月.2001 (01.05.2001), 全文	1-10
A	US5412092A (Bristol-Myers Squibb Company), 02.5 月.1995 (02.05.1995), 全文	1-10
A	US5856532A (Council of Science & Industrial Research), 05.1 月.1999 (05.01.1999), 全文	1-10
A	US5200534A (University of Florida), 06.4 月.1993 (06.04.1993), 全文	1-10
A	US5367086A (University of Florida), 22.11 月.1994 (22.11.1994), 全文	1-10
A	CN1241565A (中国科学院昆明植物研究所), 19.1 月.2000 (19.01.2000), 全文	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 05.4 月.2005 (05.04.2005)		国际检索报告邮寄日期 19.5 月 2005 (19.05.2005)
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区衙门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		授权官员 电话号码: (86-10)62085625



## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2005/000068

## C(续). 相关文件

类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	天然产物研究与开发, 第 13 卷第 3 期, 2001 年 3 月出版, 陈巧鸿等, “抗癌药物紫杉醇的全合成——Holton 合成紫杉醇路线的剖析”, 第 88-95 页	1-10
A	合成化学, 第 6 卷第 3 期, 1998 年 6 月出版, 黄化民等, “紫杉醇的全合成”, 第 238-247 页	1-10
A	化学进展, 第 9 卷第 1 期, 1997 年 3 月出版, 沈征武等, “紫杉醇研究进展”, 第 1-13 页	1-10

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2005/000068

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US5874595A	23.02.1999	ES2210451T3	01.07.2004
		EP0875508A1	04.11.1998
		JP10298171A	10.11.1998
		CA2205745A	02.11.1998
		EP0875508B1	22.10.2003
US6225463B1	01.05.2001	DE69725700E	27.11.2003
		EP0933360A1	04.08.1999
		CA2256865A1	22.06.1999
		JP11263772A	28.09.1999
		FI106020B1	15.11.2000
US5412092A	02.05.1995	AU6061194A	27.10.1994
		EP0627418A1	07.12.1994
		NO9401397A	24.10.1994
		CA2120221A	24.10.1994
		FI9401894A	24.10.1994
		CZ9400966A3	15.12.1994
		ZA9402069A	28.12.1994
		JP7002763A	06.01.1995
		NZ260322A	26.09.1995
		HU69373A	28.09.1995
		TW279856A	01.07.1996
		NO180444B	13.01.1997
		CN1097415A	18.11.1995
		AU677986B	15.05.1997
		IL109356A	04.01.1998
		SG55712A1	18.01.1999
		HU216634B	28.07.1999
		US6008347A	28.12.1999
		RU2132844C1	10.07.1999
		MX190339B	13.11.1998
US5856532A	05.01.1999	JP10168074A	23.06.1998
		EP0905130A1	31.03.1999
		EP0905130B1	06.03.2002
		DE69710887E	11.04.2002
US5200534A	06.04.1993	WO9318018A1	16.09.1993
		AU3802093A	05.10.1993
US5367086A	22.11.1994	NONE	NONE
CN1241565A	19.01.2000	NONE	NONE